

Espacenet

Bibliographic data: EP 0988106 (A1)

METHOD FOR PRODUCING SMALL-PARTICLE PREPARATIONS OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

Publication date: 2000-03-29

Inventor(s): BREITENBACH JOERG [DE]; ZETTLER HANS DIETER [DE] *

Applicant(s): BASF AG [DE] *

Classification:

- international: **A61K9/16; B01J2/20; B29C47/00; B29C47/38; B29C47/40; B29C47/78;** (IPC1-7): A61K9/16; B01J2/20; B29C47/64
- European: A61K9/16P4; B29C47/00B; B29C47/40H

Application number: EP19980930687 19980513

Priority number(s): DE19971021467 19970522; WO1998EP02821 19980513

Also published as:

- EP 0988106 (B1)
- DE 19721467 (A1)
- US 6318650 (B1)
- JP 2001527464 (A)
- GR 3036715 (T3)
- more

Cited documents: DE19522899 (C1) EP0629479 (A2) EP0582300 (A1) EP0578603 (A1) [View all](#)

Abstract not available for EP 0988106 (A1)

Abstract of corresponding document: DE 19721467 (A1)

The invention relates to a method for the continuous production of solid, particle-based preparations of biologically active substances, in which preparations the biologically active substances are homogeneously distributed in a matrix of additives which can be thermoplastically processed, in a screw extruder divided into several zones. Said method is characterized in that the matrix additives are first melted in a heatable area and the biologically active components mixed with the matrix additives. Thereafter, the mixture is cooled, pre-crushed and finely ground in a cooling zone. The screw geometry of the cooling zone is designed in such a way that the cooling zone comprises a conveyor zone, a mixing zone and a kneading zone.

19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

(11) Publication number:

(11) Numéro de publication:

0 988 106

Internationale Anmeldung veröffentlicht durch die
Weltorganisation für geistiges Eigentum unter der Nummer:

WO 98/52684 (art.158 des EPÜ).

International application published by the World
Intellectual Property Organisation under number:

WO 98/52684 (art.158 of the EPC).

Demande internationale publiée par l'Organisation
Mondiale de la Propriété sous le numéro:

WO 98/52684 (art.158 de la CBE).

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : B01J 2/20, A61K 9/16, B29C 47/64	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/52684 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. November 1998 (26.11.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/02821 (22) Internationales Anmeldedatum: 13. Mai 1998 (13.05.98) (30) Prioritätsdaten: 197 21 467.3 22. Mai 1997 (22.05.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 7a, D-68199 Mannheim (DE). ZETTLER, Hans, Dieter [DE/DE]; Bückelhaube 23, D-67269 Grünstadt (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: BR, CA, CN, JP, MX, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: METHOD FOR PRODUCING SMALL-PARTICLE PREPARATIONS OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG KLEINTEILIGER ZUBEREITUNGEN BIOLOGISCH AKTIVER STOFFE (57) Abstract <p>The invention relates to a method for the continuous production of solid, particle-based preparations of biologically active substances, in which preparations the biologically active substances are homogeneously distributed in a matrix of additives which can be thermoplastically processed, in a screw extruder divided into several zones. Said method is characterized in that the matrix additives are first melted in a heatable area and the biologically active components mixed with the matrix additives. Thereafter, the mixture is cooled, pre-crushed and finely ground in a cooling zone. The screw geometry of the cooling zone is designed in such a way that the cooling zone comprises a conveyor zone, a mixing zone and a kneading zone.</p> (57) Zusammenfassung <p>Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von festen, partikulären Zubereitungen biologisch aktiver Stoffe, in denen die biologisch aktiven Stoffe in einer Matrix aus thermoplastisch verarbeitbaren Hilfsstoffen homogen verteilt vorliegen, in einem in mehrere Zonen unterteilten Schneckenextruder, dadurch gekennzeichnet, dass zunächst in einer heizbaren Zone ein Aufschmelzen der Matrixhilfsstoffe sowie ein Vermischen der biologisch aktiven Komponenten mit den Matrixhilfsstoffen erfolgt, woran sich in einer Kühlzone das Kühlen, Vorzerkleinern und Feinmahlen der Mischung anschliesst, wobei die Schneckengeometrie in der Kühlzone so gewählt ist, dass die Kühlzone aus einer Förderzone, einer Mischzone und einer Knetzone besteht.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verfahren zur Herstellung kleinteiliger Zubereitungen biologisch aktiver Stoffe

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung kleinteiliger Zubereitungen von biologisch aktiven Stoffen, in denen die biologisch aktiven Stoffe in einer Matrix aus thermoplastisch verarbeitbaren Hilfsstoffen homogen verteilt vorliegen, in einer in mehrere Zonen unterteilten Schneckenmaschine. Weiterhin betrifft die Erfindung eine Vorrichtung zur kontinuierlichen Herstellung entsprechender Zubereitungen.

15

Die Herstellung von wirkstoffhaltigen Pulvern oder anderen kleinteiligen Formen nach herkömmlichen Verfahren ist wegen der Anzahl der Verfahrensschritte und der Staubproblematik an den Schnittstellen der verschiedenen Verfahrensschritte häufig sehr aufwendig und damit wirtschaftlich uninteressant.

Aus der DE-C 33 32 629 ist ein Verfahren zur Herstellung eines Pulvers aus Polymeren bekannt, wobei die Polymeren in einem Doppelschneckenextruder aufgeschmolzen, gekühlt, vorgebrochen und feingemahlen werden. Dieses Verfahren bezieht sich vor allem auf die Pulverisierung von Polyethylen.

Es ist allgemein bekannt, wirkstoffhaltige Zubereitungen nach dem Verfahren der Schmelzextrusion herzustellen.

30

In der EP-A 686 392 wird die Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen durch Extrusion wirkstoffhaltiger Mischungen mit anschließendem Kaltabschlag des Extrudats und Zerkleinerung zu einem Granulat beschrieben.

35

Aus der DE-A 195 22 899 ist ein Verfahren zum kontinuierlichen Ersintern eines pharmazeutischen Granulats bekannt, bei dem die Mischung der Komponenten zunächst im Extruder angesintert wird und dann in Richtung auf die offene Extruderstirn gefördert wird. Das entstehende Granulat wird erforderlichenfalls noch gesiebt. Dieses Verfahren erfordert jedoch auf jeden Fall den Einsatz lipoider Komponenten und beschreibt keine gezielte Herstellung von zerkleinerten Formulierungen.

45 Problematisch an solchen Verfahren ist es, dass beim Abkühlen der geschmolzenen Massen aufgrund der häufig sehr unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften zum einen eine Entmischung auftreten

2

kann, zum anderen aber auch bei Verwendung oligomerer oder polymerer Substanzen ein Molekulargewichtsabbau stattfinden kann. Auch die Produkteinheitlichkeit ist häufig noch unbefriedigend.

5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von partikulären Zubereitungen biologisch aktiver Stoffe zu finden, das unabhängig von der Zusammensetzung auf einfache Weise zu stabilen homogenen Zubereitungen führt.

10

Demgemäß wurde ein Verfahren zur Herstellung kleinteiliger Zubereitungen biologisch aktiver Stoffe, in denen der biologisch aktive Stoff in einer Matrix aus thermoplastisch verarbeitbaren Hilfsstoffen homogen verteilt vorliegt, in einem in mehrere Zonen

15 unterteilten Schneckenextruder gefunden, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass zunächst in einer heizbaren Zone ein Ansintern oder Aufschmelzen der Matrixhilfsstoffe sowie ein Vermischen der biologisch aktiven Stoffe mit den Matrixhilfsstoffen erfolgt, woran sich in einer Kühlzone das Kühlen, Vorzerkleinern und Fein-

20 mahlen der Mischung anschließt, wobei die Schneckengeometrie in der Kühlzone so gewählt ist, dass die Kühlzone als erste Zone eine Förderzone aufweist, woran sich eine Mischzone und/oder eine Knetzone anschließt.

25 Weiterhin wurde eine Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens gefunden, welche aus einem Misch- und Kühlaggregat und einem Auffangaggregat besteht, wobei das Misch- und Kühlaggregat und das Auffangaggregat miteinander zu einem nach außen geschlossenen System verbunden sind, und das Misch- und

30 Kühlaggregat aus einem Extruder mit heiz- und kühlbaren Zonen besteht, dessen Austragsöffnung in das Auffangaggregat, welches aus einem mit konischem Auslaufzylinder versehenen zylindrischen Behälter besteht, mündet.

35 Erfindungsgemäß wird das Verfahren in einem Schneckenextruder durchgeführt. Bei dem Extruder kann es sich um einen Ein- oder Mehrschneckenextruder handeln, bevorzugt um einen Zweisneckenextruder, der besonders bevorzugt gleichsinnig drehend und dichtkämmend ist.

40

In der Heizzone des Extruders, in der das Mischen und das Aufschmelzen oder Ansintern erfolgt, kann die Schneckengeometrie dichtkämmend, kämmend oder nichtkämmend gewählt werden, wobei eine dichtkämmende Schneckengeometrie bevorzugt ist. Die Schne-

45 ken können sich gegenläufig oder bevorzugt gleichsinnig drehen. Im Misch- und Schmelzbereich sind neben Förderelementen auf den Schnecken bevorzugt Misch- und Knetelemente angeordnet. Förder-

3

elemente sind ein- und mehrgängige Schneckenelemente unterschiedlicher Steigung. Mischelemente sind zahnradähnliche Zahnscheibenelemente oder mit Durchbrüchen versehene rückwärtsfördernde Elemente, wobei die Durchbrüche teilweise bis zum Schneckenkern reichen können oder zumindest die Hälfte des Helixradius ausmachen. Knetelemente sind Zwei- oder Dreispitzscheiben, wobei die Elemente immer mehrere Scheiben mit unterschiedlicher Breite und unterschiedlichem Versatzwinkel zueinander besitzen.

- 10 Die Temperatur in der Misch- und Aufschmelzzone kann je nach den zu verarbeitenden Mischungen im Bereich von 18 bis 300, vorzugsweise 30 bis 200°C liegen.

Die sich an die Heizzone anschließende Kühlzone besteht im wesentlichen zunächst aus einer Förderzone, an die sich eine Mischzone und/oder eine Knetzone anschließen.

- Entscheidend für den Verfahrenserfolg ist es, im ersten Teil der Kühlzone reine Förderelemente einzusetzen, um einen möglichst geringen Energieeintrag und eine geringere Scherbelastung zu erzielen und eine möglichst rasche Abkühlung der Schmelze unter den Erweichungspunkt zu erreichen. An den Förderbereich der Kühlzone kann sich direkt eine Knetzone zur Zerkleinerung der Masse anschließen, vorzugsweise jedoch in Fliessrichtung zunächst eine Mischzone mit Mischelementen und darauf folgend eine Knetzone zur Zerkleinerung der Masse.

- Der Mantel der Kühlzone wird mit einem flüssigen Kühlmedium gekühlt. In der Förderzone der Kühlzone wird die Temperatur bevorzugt auf 5 bis 30°C unter die Erweichungstemperatur der zu kühlenden Masse eingestellt. Über die gesamte Kühlzone kann die Temperatur in Fliessrichtung je nach Erweichungspunkt der Massen um bis zu 150°C unter den Erweichungspunkt abgesenkt werden. Es kann sich auch empfehlen, im Mischbereich der Kühlzone eine Schockkühlung vorzunehmen und den Mantel auf Temperaturen im Bereich von -10°C bis +10°C zu kühlen.

- Zur Vermeidung von starken Temperaturgradienten über den Gangquerschnitt sind besonders bevorzugt nach einem Drittel der Kühlzonenlänge bevorzugt Mischelemente einzusetzen, beispielsweise gegenseitig fördernde Elemente mit breiten Durchbrüchen, die eine Masseumschichtung bewirken. Nach Absenkung der Massetemperatur unter den Erweichungspunkt wird im letzten Drittel der Kühlzone durch Einsatz von Zwei- oder Dreispitzknetscheiben, die gegebenenfalls durch Förderelemente unterbrochen sein können, die Zer-

4

kleinerung und Vermahlung der erstarrten Masse zu partikulären Zubereitungen vorgenommen.

Zwischen Mischzone und Knetzone können gegebenenfalls auch noch
5 kurze Fördererelemente eingebaut werden, ebenso wie es sich empfehlen kann, zwischen den Mischelementen oder den Knetelementen kurze Förderstrecken vorzusehen.

Die detaillierte Schneckenengeometrie richtet sich auch nach der
10 Reihenfolge der Zugabe der Komponenten sowie in speziellen Fällen nach der Art der verwendeten Hilfsmittel.

Im Falle, dass eine Vormischung aus Matrixmaterialien, Additiven und biologisch aktiven Substanzen in den Extruder eingebracht
15 wird, wird die Schneckenengeometrie der Misch- und Aufschmelzzone (Heizzone) vorzugsweise so gewählt, dass zunächst Fördererelemente die Mischung weiterfördern, dann ein Aufschmelzen der Mischung in einem Bereich erfolgt, in dem vorwiegend Knetelemente, gegebenenfalls auch Rückfördererelemente, vorliegen, woran sich in der nun
20 folgenden Kühlzone zunächst eine Förderzone, eine Mischzone und eine Zerkleinerungszone anschließen.

In einer anderen möglichen Verfahrensgestaltung werden zunächst Matrixhilfsstoffe und weitere Additive in den Extruder dosiert,
25 mit Hilfe von Fördererelementen in Fließrichtung gefördert und in einem vorwiegend durch Mischelemente geprägten Bereich aufgeschmolzen. Danach wird eine Mischung aus biologisch aktiver Substanz und gegebenenfalls einem Trennmittel zudosiert und in einem weiteren Mischbereich mit der Schmelze homogenisiert. In dem Ho-
30 mogenisierungsbereich kann die Temperatur grösser oder kleiner als im ersten Mischbereich sein. Bevorzugt ist sie niedriger. Die homogene Schmelzemischung wird sodann in der Kühlzone abgekühlt und zerkleinert. Durch die Zugabe eines Trennmittels können Fehlstellen im erkaltenden Material entstehen, die den Zerkleinerungs-
35 rungsvorgang erleichtern.

Eine weitere Verfahrensgestaltung bezieht sich auf Mischungen, denen ein Treibmittel zudosiert wird. Eine Vormischung aus Matrixhilfsstoffen und biologisch aktiven Stoffen wird in den Ex-
40 truder dosiert, in Fließrichtung gefördert und aufgeschmolzen. Innerhalb der Heizzone schließt sich an die Aufschmelzzone eine Förderzone und dann eine Mischzone an, in der die Zugabe des Treibmittels erfolgt. Daran schließt sich die Kühlzone an. Die Mischzone der Heizzone und der erste Teil der Kühlzone (Förder-
45 zone) sind in Fließrichtung durch Staulemente abgesperrt. Staulemente sind rückwärtsfördernde Elemente oder Knetscheiben mit Rückfördercharakter. Durch den Einsatz der Staulemente wird ein

5

Druck erzeugt, so dass das Aufschäumen erst in der zweiten Zone der Kühlzone (Mischzone) erfolgt. Der Aufschäumvorgang unterstützt den Zerkleinerungsvorgang wirkungsvoll.

- 5 An die Kühlzone schließen sich noch Förderelemente an, um die erkaltete und zerkleinerte Masse aus dem Extruder auszutragen. Die Produkte können über einen offenen Extruderkopf ausgetragen werden. In einer bevorzugten Ausführungsform ragen die Förder-
elemente am Extruderauslass über den Schneckenkanal hinaus, vor-
zugsweise um das 0.5 bis 1.5-fache des Schneckendurchmessers.
10 Weiterhin kann auch ein einfacher Zylinderflansch als Übergangsstück den letzten Extruderflansch mit einem weiterführenden Flansch einer Sammelvorrichtung verbinden. Dabei ist es bevorzugt, dass in diesem Übergangsflansch die partikulären Produkte
15 der beiden Schneckenkanäle zusammengeführt werden, so dass eine einzige Bohrung fortan genügt, um den Produktstrom zu leiten. An diesen Übergangsflansch kann auch eine Druckluftvorrichtung angefügt sein, die das Produkt durch einen Luftstrom vom Extruderkopf
wegbefördert. Durch den Einsatz eines Luftabscheiders kann später
20 das Produkt von dem Luftstrom getrennt werden.

Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens lassen sich Zubereitungen mit Korngrößen im Bereich von 0.001 bis 50 mm Durchmesser herstellen. Je nach Wahl der Schneckendurchmesser, der Misch- und
25 Knetelemente und der Schneckendrehzahlen erhält man großkörnige Partikel (10 bis 50 mm), mittelkörnige (1 bis 3 mm), feinkörnige (0.3 bis 1 mm), feinkörnige (0.1 bis 0.3 mm), dichtkörnige (0.03 bis 0.1 mm) oder mikrokristalline (0.001 bis 0.03 mm) Partikel. Bevorzugt werden Korngrößen von 0.001 bis 10, besonders bevor-
30 zugt 0.1 bis 3 mm. Welche Korngrößen man im einzelnen einstellt, richtet sich vor allem nach dem gewünschten Anwendungsbereich. Die partikulären Zubereitungen weisen eine gute Einheitlichkeit in der Korngrößenverteilung auf, so dass sie ohne weitere Siebvorgänge weiterverarbeitet werden können. Dies lässt sich durch
35 Siebanalyse ermitteln. Eine gute Einheitlichkeit der Korngrößenverteilung ist für die Fliesseigenschaften der Produkte vorteilhaft und insbesondere für die Direkttablettierbarkeit der Pulver oder Granulate von Bedeutung.

- 40 Entscheidend für die Produktqualität ist auch die Masseinheitlichkeit der Zubereitungen, da es nicht nur zu hohe Staubanteile zu vermeiden gilt, sondern vor allem auch eine Entmischung der Komponenten. Dies ist vor allem für die Lagerstabilität der Produkte von Bedeutung. Durch die spezifische Wahl der Schnecken-
45 geometrie in der Kühlzone kann eine Entmischung der Komponenten

6

ebenso vermieden werden, wie ein Molekulargewichtsabbau oligomerer oder polymerer Bestandteile der Mischung.

Die Erfindung betrifft auch eine Vorrichtung zu kontinuierlichen
5 Herstellung von Zubereitungen biologisch aktiver Stoffe, welche
aus einem Mischaggregat und einem Auffangaggregat besteht, wobei
Misch- und Auffangaggregat zu einem nach außen geschlossenen
System verbunden sind, und das Mischaggregat aus einem wie oben
beschriebenen Schneckenextruder mit Heiz- und Kühlzone zum Vermi-
10 schen und Zerkleinern der Komponenten besteht, wobei die Aus-
tragsöffnung des Mischaggregats in das Auffangaggregat, welches
aus einem mit konischem Auslauftrichter versehenen zylindrischen
Behälter besteht, mündet. Mischaggregat und Auffangaggregat kön-
nen durch eine Schweissnaht oder vorzugweise über einen Flansch
15 miteinander verbunden sein.

Durch diese Anordnung wird auf einfache Weise die Kontamination
der Zubereitungen durch Verunreinigungen aus der Raumluft verhin-
dert. Dies ist vor allem bei der Herstellung von pharmazeutischen
20 Zubereitungen, die GMP-Anforderungen genügen müssen (GMP: Good
Medical Practice) von grossem Vorteil.

In einer bevorzugten Ausgestaltung der Vorrichtung mündet der
konische Auslauftrichter des Auffangaggregats direkt in eine För-
25 derschnecke, durch die das partikuläre Material abtransportiert
wird. In einer weiteren Ausgestaltung der Vorrichtung schließt
sich an die Förderschnecke unmittelbar eine Verpackungs- oder
Formgebungseinheit an.

30 Als Formgebungseinheit kann eine konventionelle Tablettenpresse
oder eine Verkapselungsvorrichtung eingesetzt werden. Weiterhin
kann als Formgebungseinheit auch ein weiterer Schneckenextruder
mit Kalandriereinrichtung dienen, in der die partikuläre Zuberei-
tung mit weiteren Hilfsstoffen und/oder biologisch aktiven Sub-
35 stanzen vermischt und, aufgeschmolzen und in noch thermoplasti-
schen Zustand in der Kalandriereinrichtung geformt wird. Dieses
Verfahren ist besonders vorteilhaft, wenn die biologisch aktive
Substanz vor der Einarbeitung in die endgültige Form beispiels-
weise in eine spezifische Matrix eingearbeitet werden soll oder
40 zur Verarbeitung untereinander unverträglicher Stoffe.

Die partikulären Zubereitungen können aber auch in einer Verpack-
kungseinheit direkt in Tonnen, Kannen, Big Bags, Beutel oder
Säcke verpackt werden.

Mit Hilfe der erfindungsgemäßen Vorrichtung lassen sich auf einfache Weise on-line beliebige Zubereitungsformen erhalten.

Selbstverständlich ist es auch möglich, die im Extruder erzeugten partikulären Zubereitungen nicht erst zu isolieren, sondern im Anschluss an den Zerkleinerungsschritt in der Kühlzone diese direkt im Extruder weiterzuverarbeiten. Dies kann vor allem dann von Bedeutung sein, wenn die biologisch aktiven Substanzen vor der Einarbeitung in die endgültige Darreichungsform kleinteilig vorformuliert werden müssen, um Inkompatibilitäten mit der Matrix der Darreichungsform zu vermeiden. So kann sich an die Misch- und/oder Knetzone eine weitere Extruderzone anschliessen, in der die Pulver oder Granulate mit weiteren Matrixhilfsstoffen vermischt werden, insbesondere mit niedrigschmelzenden Hilfsstoffen wie Polyethylenglykolen, Fetten oder Wachsen, beispielsweise zur Herstellung von Pflastern, Zäpfchenmatrices oder Gelen. Die so erhaltenen plastischen Massen können dann auf an sich bekannte Weise durch eine Düse oder Lochplatte extrudiert werden und durch Heiss- oder Kaltabschlag, Kalandrierung, Folienziehen oder Folienblasen geformt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren und die erfindungsgemäße Vorrichtung eignen sich zur Herstellung von partikulären Zubereitungen biologischer Substanzen. Biologisch aktive Substanzen sind erfindungsgemäß Stoffe, die in lebenden Organismen eine biologische Wirkung hervorrufen.

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich beispielsweise zur Formulierung folgender Stoffe oder deren physiologisch akzeptablen Salzen, wobei die Salze auch in situ im Extruder erzeugt werden können:

- Antiinfektiva
Aciclovir, Aminoglykoside, Amphotericin B, Azol-Antimykotika, Clotrimazol, Itraconazol, Sepraconazol, Clindamycin, Cephalosporine, Chloramphenicol, Erythromycin, 5-Fluoruracil, Etoposid, Flucytosin, Ganciclovir, Griseofulvin, Gyrasehemstoffe, Isoniacid, Lincosamide, Mebendazol, Mefloquin, Metronidazol, Nitroimidazole, Novobiocin, Platinverbindungen, Polymyxin B, Praziquantel, Pyrimethamin, Rifampicin, Saquinavir, Streptomycin, Sulfonamide, Tetracycline, Trimethoprim, Vancomycin, Zidovudin;
- Antipyretika, Analgetika, antiinflammatorische Mittel, Paracetamol, Ibuprofen, Ketoprofen, Oxaprozin, Acetylsalicylsäure, Morphin, Oxaprozin, Propoxyphen, Phenylbutazon;

8

- Antibiotika
Rifampicin, Griseofulvin, Chloramphenicol, Cycloserin, Erythromycin, Penicilline wie Penicillin G, Streptomycin, Tetracyclin;
- 5 - Antiepileptika
Hydantoine, Carbamazepin;
- Antitussiva und Antiasthmatica
Diphenhydramin;
- Antirheumatika
- 10 Chloroquin, Indomethacin, Goldverbindungen, Phenylbutazon, Oxyphenylbutazon, Penicillinamin;
- Hypnotika
Barbiturate, Phenobarbital, Zolpidem, Dioxopiperidine, Ureide;
- 15 - Insektizide
Aldrin, Dieldrin, Chlorphenothan, Hexachlorcyclohexan;
- Herbizide
Vinclozolin, Strobilurine;
- Psychopharmaka, Neuroleptika
- 20 Perazin, Promazin, Sulpirid, Thioridazin, Chlorpromazin, Meprobumat, Trifluorpromazin, Melperon, Clozapin, Risperidon, Reserpin;
- Tranquillantien;
- Antidepressiva
- 25 Imipramin, Paroxetin, Viloxazin, Moclobemid;
- Psychotonika;
- Psychomimetika;
- Diuretika
Kaliumcanrenoat, Schleifendiuretika, Furosemid, Hydrochlorothiazid, Spironolacton, Thiazide, Triamteren;
- 30 - Hormone
Androgene, Antiandrogene, Gestagene, Glucocorticoide, Oestrogene, Cortisol, Dexamethason, Prednisolon, Testosteron, Adiu-retin, Oxytocin, Somatropin, Insulin;
- 35 - Immunsuppressiva
Ciclosporin;
- Bronchodilatoren;
- Muskelrelaxantien, Tranquillantien
Carisoprodol, Tetrazepam, Diazepam, Chlordiazepoxid;
- 40 - Enzyme
Lipase, Phytase;
- Gichtmittel
Allopurinol, Colchicin;
- Antikoagulation
- 45 Cumarine;

- Antiepileptika
Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Valproinsäure, Carbamazepin;
- Antihistaminika
- 5 - Chlorphenoxamin, Dimenhydrinat;
- Antimimetika;
- Antihypertonika, Antiarrhythmika
Lidocain, Procainamid, Chinidin, Calciumantagonisten,
Glyceroltrinitrat, Isosorbiddinitrat, Isosorbid-5-mononitrat,
10 - Pentaerythryltetranitrat, Nifedipine, Diltiazem, Felodipin,
Verapamil, Reserpin, Minoxidil, Reserpin, Captopril, Enalapril, Lisinopril;
- Sympathomimetika
Norfenefrin, Oxedrin, Midodrin, Phenylephrin, Isoprenalin,
15 - Salbutamol, Clenbuterol, Ephedrin, Tyramin, Isoprenalin,
 β -Blocker wie Alprenolol, Metoprolol, Bisoprolol;
- Antidiabetika
Biguanide, Sulfonylharnstoffe, Carbutamid, Tolbutamid, Glibenclamid, Metformin, Acarbose, Troglitazon;
- 20 - Eisenpräparationen;
- Vitamine
Vitamin C, B, A, D, Folsäure;
- ACE-Hemmer
Captopril, Ramipril, Enalapril;
- 25 - Anabolika;
- Iod-Verbindungen;
- Röntgenkontrastmittel;
- ZNS-aktive Verbindungen;
- Antiparkinsonmittel
- 30 - Biperiden, Benztropin, Amantadin, opioide Analgetika, Barbiturate, Benzodiazepine, Disulfiram, Lithiumsalze,
Theophyllin, Valproinat, Neuroleptika;
- Zytostatika;
- Antispasmodika;
- 35 - Vasodilatoren
Naftidrofuryl, Pentoxifyllin.

Es können auch Zubereitungen der biologisch aktiven Stoffe in Form "fester Lösungen" erhalten werden. Der Begriff "feste Lösung" ist dem Fachmann geläufig (s. Chiou und Riegelman, J. Pharm. Sci. 60, 1281-1302 (1971)). In festen Lösungen von pharmazeutischen Wirkstoffen in Polymeren oder anderen Matrices liegt der Wirkstoff molekulardispers in der Matrix vor.

45 Die Wirkstoffgehalte können je nach Wirksamkeit und Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. Die einzige Bedingung ist, daß sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausrei-

chen. So kann die Wirkstoffkombination im Bereich von 0,1 bis 98, vorzugsweise von 0,5 bis 70 Gew.-% liegen. Gleichfalls gelten diese Angaben auch für den Bereich von Nahrungsergänzungsmitteln wie z.B. Vitaminpräparaten.

5

Als Hilfsstoffe für die Matrix können die folgenden Substanzen eingesetzt werden:

Prinzipiell sind alle durch Schmelzen erweichbare Substanzen als
10 aufnehmende Matrix einsetzbar. Handelt es sich um Polymere können sie gegebenenfalls auch durch Zusatz geeigneter Hilfsmittel bei niedrigeren Temperaturen thermoplastisch verarbeitbar sein.

Die Matrix, in die Partikel während des Extrusionsprozesses ein-
15 gebettet werden können, kann z.B. aus Polymeren wie Polyvinylpyrrolidon oder Copolymeren des Vinylpyrrolidon mit Vinylacetat, Acrylsäure oder Acrylsäureestern, z.B. Methylacrylat-Ethylacrylat-Copolymere, Polyethylen, Polyisobutylene, Polyethylenglykolen, Polyethylenoxid, Polyethylenglykolpropylenglykol-Copolymeren,
20 Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, teilverseiftes Polyvinylacetat, Celluloseethern wie z.B. Ethyl-, Methyl- oder Hydroxypropylcelluloseether, Hydroxypropylcellulose (Klucel-Marken der Fa. Hercules), Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder Celluloseestern, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Gela-
25 tine, Alginate und Alginensäuren, Pektine, Chitin, Chitosan, Vinylacetat-Ethylen-Copolymere, Vinylacetat-Crotonsäure-Copolymere oder Mischungen dieser Polymere bestehen. Die Matrixpolymere sind vorzugsweise wasserlöslich, zumindest aber wasserquellbar. "Wasserlöslich" heißt, dass sich in 100 g Wasser von 20°C mindestens
30 0,5 g, vorzugsweise mindestens 2 g des Polymeren lösen, gegebenenfalls auch kolloidal oder micellar.

Weiterhin sind auch Polymermatrizes denkbar, die im Körper resorbiert oder aber abgebaut werden. Dazu gehören Polymilchsäure und
35 deren Copolymere und z.B. Poly(ortho)ester sowie Polyamide, Polyphosphazene und Polyurethane.

Geeignet sind aber auch die Matrizes, die man aus Zuckeralkoholen wie Erythrit, Sorbit, Mannit, Isomalt, Zucker- bzw. Mono- und Di-
40 sacchariden wie Fructose und Glucose, oder aber Fettsäureglyceriden und/oder Fettsäurepolyethylenglykolestern, wie sie z.B. unter den Namen Gelucire® (Gattefossé) oder Precirole® vertrieben werden, gewinnt. Insbesondere sind auch Stärken und deren Abbauprodukte wie z.B. Maltodextrine oder natürliche Cellulosen ver-
45 wendbar.

11

Pharmahilfsstoffe sind z.B. Füllstoffe, Schmiermittel, Formentrennmittel, Weichmacher, -Treibmittel, Stabilisatoren, Farbstoffe, Streckmittel, Fließmittel sowie deren Mischungen. Grundsätzlich jedoch dürfen diesen Pharmahilfsstoffe nicht den

5 erfindungsgemäßen Gedanken einer sich in den Verdauungssäften mit einer Gelschicht umgebenden, sukzessive auflösenden bzw. wenigstens erodierenden, zerfallenden Arzneiform einschränken.

Beispiele für Füllstoffe sind anorganische Füllstoffe wie die

10 Oxide von Magnesium, Aluminium, Silizium, Titan etc. in einer Konzentration von 0,02 bis 50, vorzugsweise von 0,20 bis 20 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Arzneiform.

Beispiele für Schmiermittel sind Stearate von Aluminium, Calcium

15 und Magnesium sowie Talkum und Silicone in einer Konzentration von 0,1 bis 5, vorzugsweise von 0,1 bis 3 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Form.

Als Zerfallsbeschleuniger können z.B. Natriumcarboxymethylstärke

20 oder Crospovidon eingesetzt werden. Auch Benetzungsmittel wie Natriumlaurylsulfat oder Natriumdocusat sind einsetzbar.

Beispiele für Weichmacher beinhalten niedermolekulare Poly(alkylenoxide), wie z.B. Poly(ethylenglycole), Poly(propylen-

25 glycole), Poly(ethylenpropylenglycole); organische Weichmacher mit niederm Molekulargewicht wie Glycerin, Pentaerythrit, Glycerinmonoacetat, Diacetat oder Triacetat, Propylenglycol, Natriumdiethylsulfosuccinat etc., zugefügt in Konzentrationen von 0,5 bis 15, vorzugsweise von 0,5 bis 5 Gew.-% bezogen auf das Gesamt-

30 gewicht der Arzneiform.

Beispiele für Farbstoffe sind bekannte Azofarbstoffe, organische und anorganische Pigmente oder Farbmittel natürlicher Herkunft.

Anorganische Pigmente sind bevorzugt in Konzentrationen von 0,001

35 bis 10, vorzugsweise von 0,5 bis 3 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Arzneiform enthalten.

Darüberhinaus können noch andere Additive zugefügt werden, die

40 die Fließeigenschaften der Mischung verbessern oder als Formtrennmittel wirken, wie z.B.: tierische oder pflanzliche Fette, bevorzugt in ihrer hydrierten Form, besonders solche, die bei Raumtemperatur fest sind. Diese Fette haben vorzugsweise einen Schmelzpunkt von 50°C oder höher. Bevorzugt sind Triglyceride der

45 C₁₂-, C₁₄-, C₁₆- und C₁₈-Fettsäuren. Die gleiche Funktion können auch Wachse wie z.B. Carnaubawachs erfüllen. Diese Additive können alleine ohne Zusatz von Füllstoffen oder Weichmachern zuge-

12

setzt werden. Diese Fette und Wachse können vorteilhaft allein oder zusammen mit Mono- und/oder Diglyceriden oder Phosphatiden, besonders Lecithin beigemischt werden. Die Mono- und Diglyceride stammen vorzugsweise von den oben beschriebenen Fett-Typen ab, 5 d.h. C₁₂-, C₁₄-, C₁₆- und C₁₈-Fettsäuren. Die Gesamtmenge an Fetten, Wachsen, Mono- und Diglyceriden und/oder Lecithinen beträgt 0,1 bis 30, vorzugsweise 0,1 bis 50 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Arzneiform.

10 Als Fließregulierungsmittel können z.B. Aerosile oder Talkum Verwendung finden.

Ferner können auch Stabilisatoren zugefügt werden, wie z.B. Antioxidantien, Lichtstabilisatoren, Hydroperoxid-Vernichter, 15 Radikalfänger und Stabilisatoren gegen mikrobiellen Befall.

Unter Hilfsstoffen im Sinne der Erfindung sind auch Substanzen zur Herstellung einer festen Lösung mit dem pharmazeutischen Wirkstoff zu verstehen. Diese Hilfsstoffe sind beispielsweise 20 Pentaerythrit und Pentaerythrit-tetraacetat, Polymere wie z.B. Polyethylen- bzw. Polypropylenoxide und deren Blockcopolymere (Poloxamere), Phosphatide wie Lecithin, Homo- und Copolymere des Vinylpyrrolidons, Tenside wie Polyoxyethylen-40-stearat sowie Zitronen- und Bernsteinsäure, Gallensäuren, Sterine und andere, wie 25 z.B. bei J.L. Ford, Pharm. Acta Helv. 61, 89-88 (1986) angegeben.

Als pharmazeutische Hilfsstoffe gelten auch Zusätze von Basen oder Säuren zur Steuerung der Löslichkeit eines Wirkstoffes (s. z.B. K. Thoma et al., Pharm. Ind. 51, 98-101 (1989)).

30

Bei Verwendung von polymeren Bindemitteln sollten diese in der Gesamtmischung aller Komponenten im Bereich von 10 bis 250, vorzugsweise von 30 bis 180°C erweichen oder schmelzen oder sinterbar sein, so dass die Masse extrudierbar ist. Die Schmelzen sind

35 vorzugsweise lösungsmittelfrei.

Vorteilhaft ist auch generell das Zumischen von einer oder mehreren Substanzen, die als Treibmittel fungieren können, so zum Beispiel der Zusatz von Citronensäure oder basischen Substanzen wie 40 Carbonaten, speziell Alkalicarbonaten. Treibmittelwirkung kann auch durch Zusatz von basischen Verbindungen zu sauren Wirkstoffen bzw. Säuren zu basischen Wirkstoffen erzielt werden. Weiterhin können auch gasförmige Treibmittel zu den aufgeschmolzenen Massen zugesetzt werden.

45

13

Erfindungsgemäß eignet sich das Verfahren zur Herstellung von partikulären pharmazeutischen Mischungen, kosmetischen Formulierungen, Pflanzenschutzmitteln, Düngemitteln, veterinärmedizinischen Mischungen, Tierernährungsmitteln, beispielsweise Fischfutter, oder Nahrungsergänzungsmitteln sowie diätetischen Nahrungsmitteln.

Die pharmazeutischen Mischungen können beispielsweise Puder oder Salbenbestandteile sein, weiterhin Trinkgranulate, Sachets oder Grundlagen für Trinksuspensionen oder Sirupe. Vor allem für die Herstellung von Medikamenten für der Pädiatrie haben pulverförmige oder granuläre Zubereitungen eine große praktische Bedeutung.

Die partikulären Zubereitungen lassen sich auch in alle üblichen Arzneiformen einarbeiten, beispielsweise in Tabletten, Dragees, Suppositorien, transdermale Arzneiformen, inhalatorische Arzneiformen wie beispielsweise pulverförmige Asthmamittel.

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich besonders zur Einarbeitung von Aromastoffen, beispielsweise matrixverkapselten Terpenen.

Beispiele

25

Beispiel 1

Eine Mischung aus 40 Gew.-% Ibuprofen und 60 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (K30) wurde in einem Zweischnellenextruder (ZSK 30, Werner Pfleiderer) mit einem Durchsatz von 10 kg/h extrudiert. Die einzelnen Schüsse in der Heizzone hatten eine Temperatur von 40, 70, 90, 100, 100°C. Die Temperatur des ersten Schusses in der Kühlzone betrug 70°C. Die Kühlzone bestand aus zwei Schüssen in deren Bereich die Extruderschnecken reine Fördererlemente enthielten, wobei der zweite Schuss eine Temperatur von 60°C aufwies, und einer Zerkleinerungszone aus drei Schüssen. In diesem Bereich waren die Schnecken aus Dreispitzscheiben aufgebaut. Die Temperatur in Förderrichtung der einzelnen Schüsse betrug 50°C, 30°C, 20°C. Es entstand ein Granulat mit einer mittleren Teilchengröße von 0,7 mm. Das Granulat enthält den Wirkstoff in molekularer disperser Form.

Beispiel 2

Eine Mischung aus 60 Gew.-% Ibuprofen und 40 Gew.-% Maltodextrin CPUR 01612 (Cerestar) wurde in einem Zweischnellenextruder (ZSK 30, Werner Pfleiderer) mit einem Durchsatz von 5 kg/h

14

extrudiert. Die einzelnen Schüsse in der Heizzone hatten eine Temperatur von 60, 80, 90, 120, 120°C. Die Temperatur des ersten Schusses in der Kühlzone betrug 60°C. Die Konfiguration und der Aufbau sowie die Temperatur der sich anschliessenden Schüsse wurde wie in Beispiel 1 gewählt. Es entstand ein Granulat mit einer mittleren Teilchengröße von 0,4 mm.

Beispiel 3

10 Die Komponenten wurden über Differentialwaagen getrennt dem Extruder zugeführt. Dabei wurden 50 Gew.-% Theophyllin und 40 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose (Klucel® der Firma Hercules, USA) und 10 Gew.-% Polyethylenoxid (mittels Molekulargewicht 6000, Lutrol® E 6000 der Firma BASF AG) in einem Zweischncken-
15 extruder (ZSK 30, Werner Pfleiderer) mit einem Durchsatz von 8 kg/h extrudiert. Die einzelnen Schüsse in der Heizzone hatten eine Temperatur von 60, 80, 90, 110, 120°C. Die Temperatur des ersten Schusses in der Kühlzone betrug 90°C.

20 Die Kühlzone bestand aus zwei Schüssen, in deren Bereich die Extruderschnecken reine Förderelemente enthielten. Der zweite Schuss hatte eine Temperatur von 70°C. Die Zerkleinerungszone bestand aus drei Schüssen. In diesem Bereich waren die Schnecken aus Zweispitzscheiben aufgebaut. Die Temperatur in Förderrichtung
25 der einzelnen Schüsse betrug 60°C, 40°C, 25°C. Es entstand ein Granulat mit einer mittleren Teilchengröße von 0,8 mm.

Beispiel 4-8

30	Wirkstoff 1	Wirkstoff 2	Polymer 1	Polymer 2	Hilfsstoff(2)	Temp. [°C] Zone 1	Temp. [°C] Zone 2
35	Paracetamol 60 Gew.-%	Coffein 10 Gew.-%	Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer Kollidon® VA 64 5 Gew.-%	Polyethylenoxid (Lutrol E 1500 der Firma BASF AG) 5 Gew.-%	Isomalt 19 Gew.-% 1 % Erdbeeraroma	40, 70, 90, 100, 100	80, 70, 50, 30, 20
40	Gallopamil-Hydrochlorid 40 Gew.-%		Ethylcellulose Typ NF 7 der Fa. Dow, USA, 50 Gew.-%		10 Gew.-% Mikrokristalline Cellulose (Avicel® der Fa. FMC, UCS)	60, 80, 90, 100, 130	100, 90, 80, 50, 30

15

	Wirkstoff 1	Wirkstoff 2	Polymer 1	Polymer 2	Hilfsstoff(2)	Temp. [°C] Zone 1	Temp. [°C] Zone 2
5	Tramadol-Hydrochlorid, 60 Gew.-%		Polyvinylpyrrolidon, K Wert 17 (Kollidon K 17 der Fa. BASF AG) 3 Gew.-%	35 Gew.-% Isomalt	1 Gew.-% vernetztes Polyvinylpyrrolidon (Crospovidone der Fa. BASF AG), 0,5 Gew.-% Lecithin, 0,5 Gew.-% Natriumlaurylsulfat	66, 75, 85, 98, 111	85, 70, 50, 40, 28
10							
15	Clotrimazol 60 Gew.-%		Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer Kollidon VA 64		0,3 Gew.-% Natriumlaurylsulfat, 0,2 Gew.-% Aerosil® 200 C der Fa. Degussa AG)	50, 70, 90, 100, 100	80, 60, 40, 30, 25
20	Acyclovir-Mononitrat 40 Gew.-%		Polyacrylat (Eudragit® 30 D, der Fa. Röhm) 3 Gew.-%	Hydroxymethylcellulose 55 Gew.-%	2 Gew.-% Bentonit A, zudosiert in der Mischzone	80, 90, 90, 140, 150	100, 60, 40, 30, 30

Beispiel 9

25

Kollidon VA 64 wurde in einem Zweisechneckenextruder (ZSK 30, Werner Pfleiderer) mit einem Durchsatz von 5 kg/h extrudiert. Dabei wurde die Konfiguration der Schüsse so gewählt, dass zunächst lediglich ein Fördern stattfand. Danach erfolgte das Aufschmelzen. Die einzelnen Schüsse in der Heizzone hatten eine Temperatur von 60, 80, 90, 120, 130°C. In einer nachgeschalteten Mischzone, deren Schneckenelemente ausschließlich aus Förder-
 30 elementen bestand, wurde der Wirkstoff Ketoprofen mit 2 kg/h über einen Flansch mit Druckausgleich per Differentialwaage zudosiert. Die Temperatur wurde in diesem Bereich bei 130°C gehalten. Die Temperatur der ersten Schusses in der Kühlzone betrug 60°C. Anschließend wurde eine Konfiguration und der Aufbau sowie die Temperatur analog Beispiel 1 gewählt. Es entstand ein Granulat mit einer mittleren Teilchengröße von 0,1 mm. DSC Messungen ergaben, dass es sich um eine molekular disperse Einbettung des Wirkstoffes im erkalteten Pulvermaterial handelt, da der Schmelzpeak des Wirkstoffes nicht mehr auftrat.

45

Patentansprüche

1. Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von festen, parti-
5 kulären Zubereitungen biologisch aktiver Stoffe, in denen die biologisch aktiven Stoffe in einer Matrix aus thermoplastisch verarbeitbaren Hilfsstoffen homogen verteilt vorliegen, in einem in mehrere Zonen unterteilten Schneckenextruder, da-
10 durch gekennzeichnet, dass zunächst in einer heizbaren Zone ein Aufschmelzen der Matrixhilfsstoffe sowie ein Vermischen der biologisch aktiven Komponenten mit den Matrixhilfsstoffen erfolgt, woran sich in einer Kühlzone das Kühlen, Vorzerklei-
15 nern und Feinmahlen der Mischung anschließt, wobei die Schneckengeometrie in der Kühlzone so gewählt ist, dass die Kühlzone als erste Zone eine Förderzone aufweist, woran sich eine Mischzone und/oder eine Knetzone anschließt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der
20 Mantel der Förderzone der Kühlzone auf eine Temperatur von 5 bis 30°C unter der Erweichungstemperatur der wirkstoff- haltigen Mischung gekühlt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,
25 dass die Kühlzone als erste Zone eine Förderzone aufweist, an die sich in Fließrichtung zunächst eine Mischzone und dann eine Knetzone anschliessen.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekenn-
30 zeichnet, dass der Mantel der Mischzone und/oder die Knetzone in der Kühlzone auf Temperaturen im Bereich wie von -10 bis +10°C gekühlt wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekenn-
35 zeichnet, dass in der Heizzone nach Aufschmelzen der Mi- schungskomponenten ein Treibmittelzusatz erfolgt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekenn-
zeichnet, dass den Mischungen ein Trennmittel zugesetzt wird.
- 40 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekenn- zeichnet, dass sich an die Kühlzone eine Förderzone zum Aus- trag des Pulvers aus dem Extruder anschließt, wobei die Förder-
45 elemente um das 0.5 bis 1.5-fache des Schneckendurch- messers aus dem Schneckenkanal herausragen.

17

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man einen gleichsinnig drehenden Zweischneckenextruder einsetzt.
- 5 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Austrag aus dem Extruder in den Innenraum eines mit einem konischen Auslauftrichter versehenen zylindrischen Auffangbehälters erfolgt, wobei Extruderauslass und Auffangbehälter ein nach außen geschlossenes System bilden.
- 10 10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der konische Auslauftrichter in eine Förderschnecke mündet, die die wirkstoffhaltige Pulverzubereitung kontinuierlich einer Formgebungs- oder Verpackungsvorrichtung zuführt.
- 15 11. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens gemäß Anspruch 1, bestehend aus einem Mischaggregat und einem Auffangaggregat, wobei die Misch- und Auffangaggregat miteinander zu einem nach aussen geschlossenen System verbunden sind, und
- 20 das Mischaggregat aus einem Extruder mit heizbaren und kühlbaren Zonen besteht, dessen Austragsöffnung in das Auffangaggregat, welches aus einem mit einem konischen Auslauftrichter versehenen zylindrischen Behälter besteht, mündet.
- 25 12. Vorrichtung nach Anspruch 11, in der die Förderelemente am Extruderauslass über den Schneckenkanal hinaus in den Innenraum der Auffangzone hineinragen.
- 30 13. Vorrichtung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Förderelemente um das 0.5 bis 1.5 fache des Schneckendurchmessers in den Innenraum der Auffangzone hineinragen.
- 35 14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass der konische Auslauftrichter in eine Förderschnecke mündet.
- 40 15. Vorrichtung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass sich an die Förderschnecke eine Formgebungs- oder Verpackungseinheit anschließt.

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/02821

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 B01J2/20 A61K9/16 B29C47/64

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 B01J A61K B29C B29B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 195 22 899 C (HEXAL PHARMAFORSCHUNG GMBH) 19 December 1996 cited in the application see the whole document ----	1, 11
A	EP 0 629 479 A (UNION CARBIDE CHEM PLASTIC) 21 December 1994 see page 4, paragraph 6 - page 5, paragraph 3; figures ---	11
A	EP 0 582 300 A (TOYOTA MOTOR CO LTD) 9 February 1994 see figures ---	11
A	EP 0 578 603 A (WUORELA RAIMO) 12 January 1994 see column 5, line 38 - line 43 -----	11



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 October 1998

Date of mailing of the international search report

08/10/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Belleghem, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/02821

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19522899 C	19-12-1996	AU 5998996 A WO 9700673 A EP 0833616 A	22-01-1997 09-01-1997 08-04-1998
EP 0629479 A	21-12-1994	CA 2125894 A JP 7009440 A US 5458474 A	17-12-1994 13-01-1995 17-10-1995
EP 0582300 A	09-02-1994	JP 6228361 A JP 6055539 A JP 6106534 A JP 6106535 A JP 6134440 A DE 69316100 D DE 69316100 T US 5458829 A	16-08-1994 01-03-1994 19-04-1994 19-04-1994 17-05-1994 12-02-1998 20-05-1998 17-10-1995
EP 0578603 A	12-01-1994	DK 76692 A AT 147319 T DE 69307207 D DE 69307207 T FI 932686 A NO 932124 A	12-12-1993 15-01-1997 20-02-1997 07-08-1997 12-12-1993 13-12-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/02821

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 B01J2/20 A61K9/16 B29C47/64

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 B01J A61K B29C B29B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ²	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 195 22 899 C (HEXAL PHARMAFORSCHUNG GMBH) 19. Dezember 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ----	1, 11
A	EP 0 629 479 A (UNION CARBIDE CHEM PLASTIC) 21. Dezember 1994 siehe Seite 4, Absatz 6 - Seite 5, Absatz 3; Abbildungen ----	11
A	EP 0 582 300 A (TOYOTA MOTOR CO LTD) 9. Februar 1994 siehe Abbildungen ----	11
A	EP 0 578 603 A (WUORELA RAIMO) 12. Januar 1994 siehe Spalte 5, Zeile 38 - Zeile 43 -----	11



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

² Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. Oktober 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

08/10/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Belleghem, W

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat es Aktenzeichen

PCT/EP 98/02821

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19522899 C	19-12-1996	AU 5998996 A	22-01-1997
		WO 9700673 A	09-01-1997
		EP 0833616 A	08-04-1998
EP 0629479 A	21-12-1994	CA 2125894 A	17-12-1994
		JP 7009440 A	13-01-1995
		US 5458474 A	17-10-1995
EP 0582300 A	09-02-1994	JP 6228361 A	16-08-1994
		JP 6055539 A	01-03-1994
		JP 6106534 A	19-04-1994
		JP 6106535 A	19-04-1994
		JP 6134440 A	17-05-1994
		DE 69316100 D	12-02-1998
		DE 69316100 T	20-05-1998
		US 5458829 A	17-10-1995
EP 0578603 A	12-01-1994	DK 76692 A	12-12-1993
		AT 147319 T	15-01-1997
		DE 69307207 D	20-02-1997
		DE 69307207 T	07-08-1997
		FI 932686 A	12-12-1993
		NO 932124 A	13-12-1993

(12) **United States Patent**
Breitenbach et al.

(10) **Patent No.:** **US 6,318,650 B1**
(45) **Date of Patent:** **Nov. 20, 2001**

(54) **METHOD FOR PRODUCING
SMALL-PARTICLE PREPARATIONS OF
BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES**

(75) Inventors: **Jörg Breitenbach**, Mannheim; **Hans
Dieter Zettler**, Grünstadt, both of (DE)

(73) Assignee: **BASF Aktiengesellschaft**,
Ludwigshafen (DE)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **09/424,513**

(22) PCT Filed: **May 13, 1998**

(86) PCT No.: **PCT/EP98/02821**

§ 371 Date: **Nov. 15, 1999**

§ 102(e) Date: **Nov. 15, 1999**

(87) PCT Pub. No.: **WO98/52684**

PCT Pub. Date: **Nov. 26, 1998**

(30) **Foreign Application Priority Data**

May 22, 1997 (DE) 197 21 467

(51) Int. Cl.⁷ **B02C 19/12**

(52) U.S. Cl. **241/23; 241/65; 241/260.1**

(58) Field of Search 241/23, 65; 424/260.1,
424/485, 501

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,607,797 8/1986 Enikolopow et al. .
5,667,807 9/1997 Hurner et al. .

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

3332629 3/1985 (DE) .
19522899 12/1996 (DE) .
578 603 1/1994 (EP) .
582 300 2/1994 (EP) .
629 479 12/1994 (EP) .
686 392 12/1995 (EP) .
WO-97/00673 * 1/1997 (EP) .

* cited by examiner

Primary Examiner—Mark Rosenbaum

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Keil & Weinkauff

(57) **ABSTRACT**

A process for the continuous production of solid, particulate preparations of bioactive substances, in which the bioactive substances are homogeneously dispersed in a matrix of thermoplastic auxiliaries, in a screw extruder divided into a plurality of zones, wherein there is firstly melting of the matrix auxiliaries and mixing of the bioactive components with the matrix auxiliaries in a heatable zone, after which the mixture is cooled, precomminuted and finely ground in a cooling zone, the screw geometry in the cooling zone being selected so that the cooling zone consists of a conveying zone, a mixing zone and a kneading zone.

17 Claims, 1 Drawing Sheet

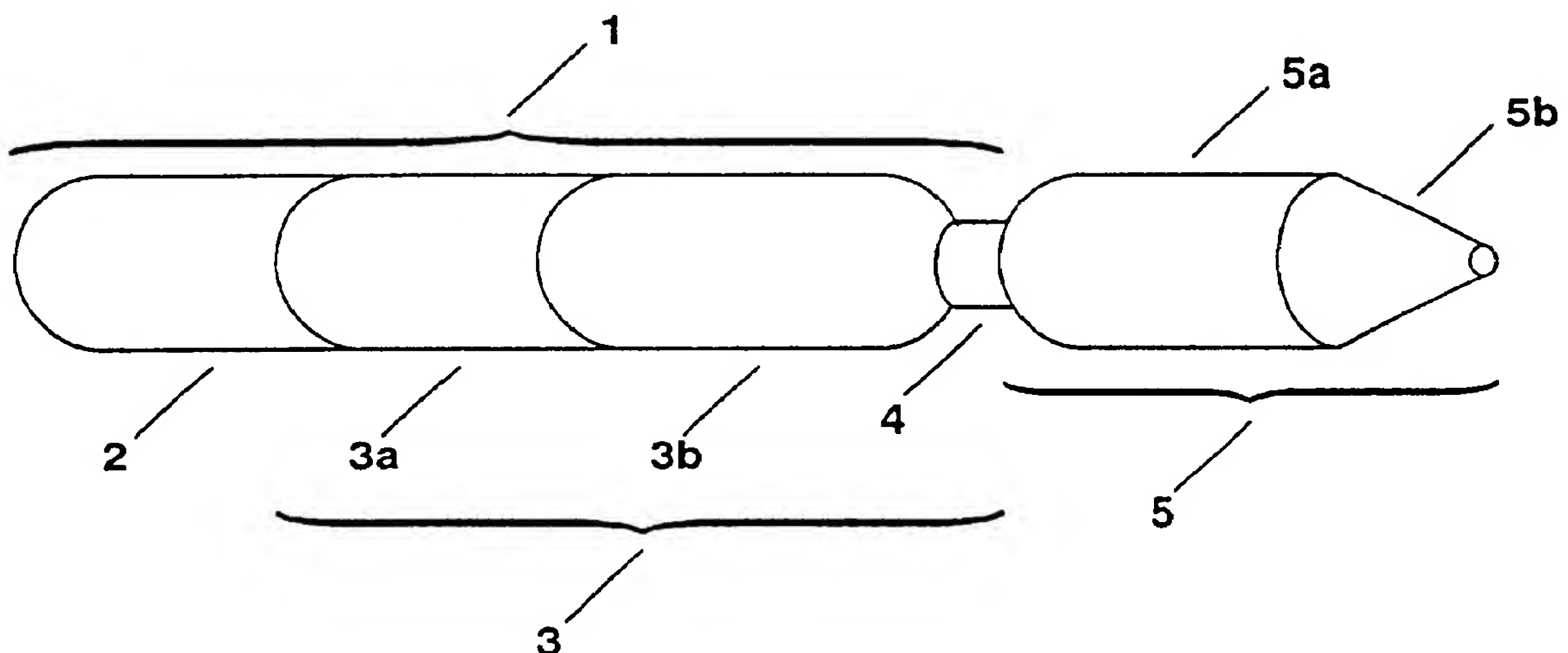
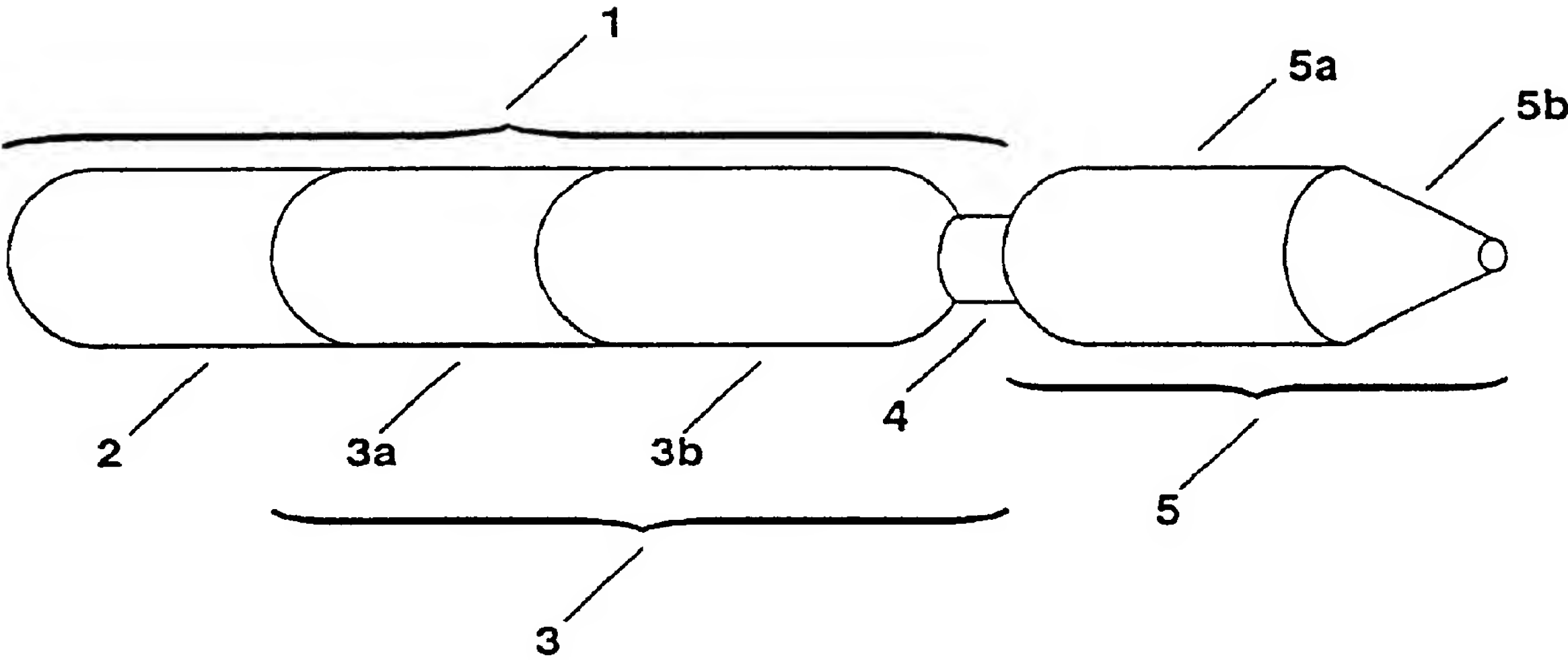


FIG. 1



METHOD FOR PRODUCING SMALL-PARTICLE PREPARATIONS OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

The present invention relates to a process for the continuous production of small-particle preparations of bioactive substances, in which the bioactive substances are homogeneously dispersed in a matrix of thermoplastic auxiliaries, in an extruder divided into a plurality of zones. The invention furthermore relates to an arrangement for the continuous production of corresponding preparations.

The production of powders which contain active substances or other small-particle forms by conventional processes is often very costly and thus of no economic interest because of the number of steps in the processes and the problems of dust at the interfaces between the various steps in the processes.

DE-C 33 32 629 discloses a process for the production of a powder of polymers, where the polymers are melted in a twin-screw extruder, cooled, precrushed and finely ground. This process relates in particular to the powdering of polyethylene.

It is generally known to produce preparations containing active substances by the melt extrusion process.

EP-A 686 392 describes the production of pharmaceutical preparations by extrusion of mixtures containing active substances, with the extrudate subsequently being cold-cut and comminuted to granules.

DE-A 195 22 899 discloses a process for the continuous sintering of pharmaceutical granules, in which the mixture of components is initially partially sintered in the extruder and then conveyed toward the open face of the extruder. The resulting granules are then screened if necessary. However, this process requires the use in every case of lipid components and does not describe the specific production of comminuted formulations.

The problem with processes of this type is that, on cooling the melts, on the one hand inhomogeneity may occur because the physical properties often differ widely, but on the other hand when oligomeric or polymeric substances are used there may also be a reduction in molecular weight. The homogeneity of the product is often unsatisfactory too.

It is an object of the present invention to find a process for the continuous production of particulate preparations of bioactive substances which results in stable homogeneous preparations, irrespective of the composition, in a straightforward manner.

We have found that this object is achieved by a process for the production of small-particle preparations of bioactive substances, in which the bioactive substance is homogeneously dispersed in a matrix of thermoplastic auxiliaries, in a screw extruder divided into a plurality of zones, wherein there is firstly partial sintering or melting of the matrix auxiliaries and mixing of the bioactive substances with the matrix auxiliaries in a heatable zone, after which the mixture is cooled, precomminuted and finely ground in a cooling zone, the screw geometry in the cooling zone being selected so that the cooling zone has a conveying zone as first zone, followed by a mixing zone and/or a kneading zone.

We have furthermore found an arrangement for carrying out the process according to the invention, which consists of a mixing and cooling unit and of a collecting unit, where the mixing and cooling unit and the collecting unit are connected together to form a system which is closed to the outside, and the mixing and cooling unit consists of an extruder which has heatable and coolable zones and whose discharge opening feeds into the collecting unit which

consists of a cylindrical container provided with a conical discharge cylinder.

The process is carried out according to the invention in a screw extruder. The extruder may be a single-screw or multiple-screw extruder, preferably a twin-screw extruder, which is particularly preferably corotating and closely intermeshing.

The screw geometry in the heating zone of the extruder, in which the mixing and the melting or initial sintering take place, can be chosen to be closely intermeshing, intermeshing or non-intermeshing, with closely intermeshing screw geometry being preferred. The screws may rotate in opposite directions or, preferably, in the same direction. In the mixing and melting region, besides conveying elements there are preferably mixing and kneading elements arranged on the screws. Conveying elements are single- and multi-flight screw elements which differ in pitch. Mixing elements are gear-like toothed disk elements or backward-conveying elements provided with perforations, it being possible for some of the perforations to extend as far as the screw root or take up at least half of the helical radius.

Kneading elements are bicuspid or tricuspid disks, with the elements always having a plurality of disks which differ in width and have a differing angle of offset to one another.

The temperature in the mixing and melting zone may be, depending on the mixtures to be processed, in the range from 18 to 300, preferably 30 to 2000° C.

The cooling zone which follows the heating zone essentially consists initially of a conveying zone which is followed by a mixing zone and/or a kneading zone.

It is crucial for success of the process that pure conveying elements are employed in the first part of the cooling zone, in order to minimize the energy input and reduce the shear stress and to maximize the rate of cooling of the melt below the softening point. The conveying region of the cooling zone can be followed directly by a kneading zone to comminute the composition but preferably, in the direction of flow, initially by a mixing zone with mixing elements and then by a kneading zone to comminute the composition.

The jacket of the cooling zone is cooled with a liquid coolant. The temperature in the conveying zone of the cooling zone is preferably adjusted to 5 to 30° C. below the softening point of the composition to be cooled. It is possible for the temperature to be reduced over the entire cooling zone in the direction of flow by up to 150° C. below the softening point, depending on the softening point of the compositions. It may also be advisable for shock cooling to take place in the mixing region of the cooling zone and to cool the jacket to temperatures in the range from -10° C. to +10° C.

To avoid large temperature gradients over the flight cross-section, mixing elements are preferably employed, for example elements conveying in opposite directions and having wide perforations which effect rearrangement of the composition, particularly preferably after one third of the length of the cooling zone. After the temperature of the composition has fallen below the softening point, the solidified composition is comminuted and ground to particulate preparations in the last third of the cooling zone by using bicuspid or tricuspid disks, which may be interrupted by conveying elements.

It is also possible where appropriate to incorporate short conveying elements between the mixing zone and kneading zone, just as it may be advisable to provide short conveying sections between the mixing elements or the kneading elements.

The detailed screw geometry also depends on the sequence of addition of the components and, in specific cases, on the type of aids used.

In the case where a premix of matrix materials, additives and bioactive substances is introduced into the extruder, the screw geometry of the mixing and melting zone (heating zone) is preferably chosen so that initially conveying elements convey the mixture onward, then the mixture is melted in a region in which there are mainly kneading elements, with or without return conveying elements, after which, in the following cooling zone, there are initially a conveying zone, a mixing zone and a comminuting zone.

In another possible design of the process, initially matrix auxiliaries and other additives are metered into the extruder, conveyed in the direction of flow by means of conveying elements, and melted in a region in which mixing elements predominate. Then a mixture of bioactive substance and, where appropriate, a release agent is metered in and homogenized with the melt in another mixing region. The temperature in the homogenizing region can be higher or lower than in the first mixing region. It is preferably lower. The homogeneous melt mixture is then cooled and comminuted in the cooling zone. The addition of a release agent may produce defects in the cooling material, which facilitate the comminution process.

Another design of the process relates to mixtures into which a blowing agent is metered. A premix of matrix auxiliaries and bioactive substances is metered into the extruder, conveyed in the direction of flow and melted. Within the heating zone, the melting zone is followed by a conveying zone and then by a mixing zone in which the blowing agent is added. This is followed by the cooling zone. The mixing zone of the heating zone and the first part of the cooling zone (conveying zone) are shut off in the direction of flow by baffles. Baffles are return-conveying elements or kneading disks with return-conveying characteristics. Use of the baffles generates a pressure such that foaming does not take place until the second zone of the cooling zone (mixing zone). The foaming process effectively assists the comminution process.

The cooling zone is then followed by conveying elements in order to discharge the cooled and comminuted composition out of the extruder. The products can be discharged through an open extruder head. In a preferred embodiment, the conveying elements at the extruder outlet project beyond the screw channel, preferably by 0.5 to 1.5 times the screw diameter. It is also possible furthermore for a simple barrel flange to connect the last extruder flange to a continuing flange of a collecting device. In this connection, it is preferred for the particulate products from the two screw channels to be fed together in this adapting flange, so that a single bore is then sufficient for conducting the product stream. A compressed air device can also be attached to this adapting flange to convey the product away from the extruder head by a stream of air. The product can be separated from the stream of air later by using an air separator.

It is possible by the process according to the invention to produce preparations with particle sizes in the range from 0.001 to 50 mm diameter. Depending on the choice of the screw diameter, the mixing and kneading elements and the screw speeds, the resulting particles are coarse (10 to 50 mm), medium coarse (1 to 3 mm), small (0.3 to 1 mm), fine (0.1 to 0.3 mm), dense (0.03 to 0.1 mm) or microcrystalline (0.001 to 0.03 mm). The particle sizes are preferably from 0.001 to 10, particularly preferably 0.1 to 3, mm. The particle sizes adjusted in particular cases depend principally on the required range of applications. The particulate preparations display good uniformity in the particle size distribution so that they can be processed further without other

screening processes. This can be established by screen analysis. A good uniformity of the particle size distribution is advantageous for the flow properties of the products and is important in particular for the direct tabletability of the powders or granules.

Crucial for product quality is also the uniformity of mass of the preparations, because the aim is to avoid not only overly high dust contents but also, in particular, inhomogeneity of the components. This is particularly important for the storage stability of the products. It is possible by specific choice of the screw geometry in the cooling zone to avoid inhomogeneity of the components just as much as a reduction in the molecular weight of oligomeric or polymeric constituents of the mixture.

The invention also relates to an arrangement for continuously producing preparations of bioactive substances, which consists of a mixing unit and of a collecting unit, where the mixing and collecting units are connected to form a system which is closed to the outside, and the mixing unit consists of a screw extruder as described above with heating and cooling zone for mixing and comminuting the components, where the discharge opening of the mixing unit feeds into the collecting unit, which consists of a cylindrical container provided with a conical discharge funnel. Mixing unit and collecting unit can be connected together by a welded seam or, preferably, by a flange.

This arrangement prevents in a simple manner contamination of the preparations by impurities in the air of the room. This is a great advantage particularly in the production of pharmaceutical preparations which must comply with GMP requirements (GMP: Good Medical Practice).

In a preferred embodiment of the arrangement, the conical discharge funnel of the collecting unit feeds directly into a conveying screw which transports the particulate material away. In another embodiment of the arrangement, a packaging or shaping unit directly follows the conveying screw.

It is possible to employ as shaping unit a conventional tableting press or an encapsulation arrangement. It is furthermore also possible for another screw extruder with calendering device to serve as shaping unit, in which the particulate preparation is mixed with other auxiliaries and/or bioactive substances and melted and, while still in the plastic state, shaped in the calendering device. This process is particularly advantageous if the bioactive substance is, before the incorporation into the final form, for example to be incorporated into a specific matrix, or for processing mutually incompatible substances.

The particulate preparations can, however, also be packaged directly in a packaging unit in barrels, canisters, big bags, bags or sacks.

It is possible with the aid of the arrangement according to the invention to obtain any desired preparation forms on-line in a simple manner.

It is, of course, also possible for the particulate preparations produced in the extruder not to be isolated first but, following the comminution step in the cooling zone, to be further processed directly in the extruder. This may be important especially when the bioactive substances must, before incorporation into the final dosage form, undergo small-particle preformulation in order to avoid incompatibilities with the matrix of the dosage form. Thus, the mixing and/or kneading zone can be followed by another extruder zone in which the powders or granules are mixed with other matrix auxiliaries, in particular with low-melting auxiliaries such as polyethylene glycols, fats or waxes, for example to produce plasters, suppository matrices or gels. The plastic compositions obtained in this way can then be extruded in a

conventional way through a die or breaker plate and be shaped by hot or cold cutting, calendering or film blowing.

The process according to the invention and the arrangement according to the invention are suitable for producing particulate preparations of biological substances. Bioactive substances according to the invention are substances which have a biological effect in living organisms.

The process according to the invention is suitable, for example, for formulating the following substances or their physiologically acceptable salts, it also being possible to produce the salts in situ in the extruder:

antifungals aciclovir, aminoglycosides, amphotericin B, azole antimycotics, clotrimazole, itraconazole, sepraconazole, clindamycin, cephalosporins, chloramphenicol, erythromycin, 5-fluorouracil, etoposide, flucytosine, ganciclovir, griseofulvin, gyrase inhibitors, isoniazid, lincosamides, mebendazole, mefloquine, metronidazole, nitroimidazoles, novobiocin, platinum compounds, polymyxin B, praziquantel, pyrimethamine, rifampicin, saquinavir, streptomycin, sulfonamides, tetracyclines, trimethoprim, vancomycin, zidovudine;

antipyretics, analgesics, antiinflammatory agents, paracetamol, ibuprofen, ketoprofen, oxaprozin, acetylsalicylic acid, morphine, propoxyphene, phenylbutazone;

antibiotics rifampicin, griseofulvin, chloramphenicol, cycloserine, erythromycin, penicillins such as penicillin G, streptomycin, tetracycline;

antiepileptics hydantoins, carbamazepine;

antitussives and antiasthmatics diphenhydramine;

antirheumatics chloroquine, indomethacin, gold compounds, phenylbutazone, oxyphenbutazone, penicillamine;

hypnotics barbiturates, phenobarbital, zolpidem, dioxipiperidines, ureides;

insecticides aldrin, dieldrin, chlorophenothane, hexachlorocyclohexane;

herbicides vinclozolin, strobilurins;

psychopharmaceuticals, neuroleptics perazine, promazine, sulpiride, thioridazine, chlorpromazine, meprobamate, trifluorpromazine, melperone, clozapine, risperidone, reserpine;

tranquilizers;

antidepressants imipramine, paroxetine, viloxazine, moclobemide;

psychostimulants;

psychomimetics;

diuretics potassium canrenoate, loop diuretics, furosemide, hydrochlorothiazide, spironolactone, thiazides, triamterene;

hormones androgens, antiandrogens, gestagens, glucocorticoids, estrogens, cortisol, dexamethasone, prednisolone, testosterone, Adiuretin, oxytocin, somatropin, insulin;

immunosuppressants ciclosporin;

bronchodilators;

muscle relaxants, tranquilizers carisoprodol, tetrazepam, diazepam, chlordiazepoxide;

enzymes lipase, phytase;

antigout agents allopurinol, colchicine;

anticoagulants coumarins;

antiepileptics phenytoin, phenobarbital, primidone, valproic acid, carbamazepine;

antihistamines chlorphenoxamine, dimenhydrinate; antimimetics;

antihypertensives, antiarrhythmics lidocaine, procainamide, quinidine, calcium antagonists, glycerol trinitrate, isosorbide dinitrate, isosorbide 5-mononitrate, pentaerythrityl tetranitrate, nifedipine, diltiazem, felodipine, verapamil, reserpine, minoxidil, captopril, enalapril, lisinopril;

sympathomimetics norfenefrine, oxedrine, midodrine, phenylephrine, isoprenaline, salbutamol, clenbuterol, ephedrine, tyramine, β -blockers such as alprenolol, metoprolol, bisoprolol;

antidiabetics biguanides, sulfonylureas, carbutamide, tolbutamide, glibenclamide, metformin, acarbose, troglitazone;

iron preparations;

vitamins vitamin C, B, A, D, folic acid;

ACE inhibitors captopril, ramipril, enalapril;

anabolic agents;

iodine compounds;

X-ray contrast agents;

CNS-active compounds;

antiparkinson agents biperiden, benztropine, amantadine, opioid analgesics, barbiturates, benzodiazepines, disulfiram, lithium salts, theophylline, valproate, neuroleptics;

cytostatics;

antispasmodics;

vasodilators naftidrofuryl, pentoxifylline.

It is also possible to obtain preparations of the bioactive substances in the form of solid solutions. The term solid solutions is familiar to the skilled worker (see Chiou and Riegelman, J. Pharm. Sci. 60 (1971) 1281–1302). The active substance in solid solutions of pharmaceutical agents in polymers or other matrices is in the form of a molecular dispersion in the matrix.

The active substance contents may vary within wide limits depending on the efficacy and rate of release. The only condition is that they suffice to achieve the desired effect. Thus, the active substance concentration can be in the range from 0.1 to 98, preferably from 0.5 to 70, % by weight. These data also apply in the same way for food supplements such as vitamin products.

The following substances can be employed as auxiliaries for the matrix:

In principle, all substances which can be softened by melting can be employed as receiving matrix. If the substances are polymers, they can, where appropriate, also be melt-processable at lower temperatures due to the addition of suitable aids.

The matrix into which particles can be embedded during the extrusion process may consist, for example, of polymers such as polyvinylpyrrolidone or copolymers of vinylpyrrolidone with vinyl acetate, acrylic acid or acrylic esters, eg. methyl acrylate/ethyl acrylate copolymers, polyethylene, polyisobutylene, polyethylene glycols, polyethylene oxide, polyethylene glycol/propylene glycol copolymers, polyvinyl alcohol, polyvinyl acetate, partially hydrolyzed polyvinyl acetate, cellulose ethers such as ethyl, methyl or hydroxypropyl cellulose ethers, hydroxypropylcellulose (Klucel brands supplied by Hercules), hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose or cellulose esters, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, gelatin, alginates and alginic acids, pectins, chitin, chitosan,

vinyl acetate/ethylene copolymers, vinyl acetate/crotonic acid copolymers or mixtures of these polymers. The matrix polymers are preferably soluble in water but are at least swellable in water. Soluble in water means that at least 0.5 g, preferably at least 2 g, of the polymer dissolve, where appropriate to give colloidal or micellar solutions, in 100 g of water at 20° C.

Further conceivable polymer matrices are those which are absorbed or else degraded in the body. These include polylactic acid and its copolymers and, for example, poly(ortho) esters and polyamides, polyphosphazenes and polyurethanes.

However, the matrices obtained from sugar alcohols such as erythritol, sorbitol, mannitol, isomalt, or mono- and disaccharides such as fructose and glucose, or else fatty acid glycerides and/or fatty acid polyethylene glycol esters, as marketed, for example, under the names Gelucirs® (Gattefosse) or Precirols®, are also suitable. It is also possible in particular to use starches and their degradation products such as maltodextrins or natural celluloses.

Examples of pharmaceutical auxiliaries are bulking agents, lubricants, mold release agents, plasticizers, blowing agents, stabilizers, dyes, extenders, flow regulators and mixtures thereof. However, in principle, these pharmaceutical auxiliaries must not restrict the inventive concept of a successively dissolving or at least eroding, disintegrating drug form surrounded with a gel layer in the digestive fluids.

Examples of bulking agents are inorganic bulking agents such as the oxides of magnesium, aluminum, silicon, titanium etc. in a concentration of from 0.02 to 50, preferably from 0.20 to 20, % of the total weight of the drug form.

Examples of lubricants are stearates of aluminum, calcium and magnesium, and talc and silicones in a concentration of from 0.1 to 5, preferably from 0.1 to 3, % of the total weight of the form.

Examples of disintegration promoters which can be employed are sodium carboxymethyl starch or croscopolone. It is also possible to employ wetting agents such as sodium lauryl sulfate or sodium docusate.

Examples of plasticizers include low molecular weight poly(alkylene oxides) such as poly(ethylene glycols), poly(propylene glycols), poly(ethylene/propylene glycols); organic plasticizers with a low molecular weight such as glycerol, pentaerythritol, glycerol monoacetate, diacetate or triacetate, propylene glycol, sodium diethyl sulfosuccinate etc., added in concentrations of from 0.5 to 15, preferably from 0.5 to 5, % of the total weight of the drug form.

Examples of dyes are known azo dyes, organic and inorganic pigments or coloring agents of natural origin.

Inorganic pigments are preferably present in concentrations of from 0.001 to 10, preferably from 0.5 to 3, % of the total weight of the drug form.

It is furthermore possible to add other additives which improve the flow properties of the mixture or act as mold release agents, such as: animal or vegetable fats, preferably in their hydrogenated form, especially those which are solid at room temperature. These fats preferably have a melting point of 50° C. or above. Triglycerides of C₁₂, C₁₄, C₁₆ and C₁₈ fatty acids are preferred. The same function can also be carried out by waxes such as carnauba wax. These additives can be added alone without the addition of bulking agents or plasticizers. These fats and waxes can advantageously be admixed alone or together with mono- and/or diglycerides or phosphatides, especially lecithin. The mono- and diglycerides are preferably derived from the types of fats described above, ie. C₁₂, C₁₄, C₁₆ and C₁₈ fatty acids. The total amount of fats, waxes, mono- and diglycerides and/or lecithins is from 0.1 to 30, preferably 0.1 to 50, % of the total weight of the drug form.

Flow regulators which can be used are, for example, Aerosils or talc.

It is furthermore possible to add stabilizers such as antioxidants, light stabilizers, hydroperoxide destroyers, radical scavengers and stabilizers against microbial attack.

Auxiliaries for the purpose of the invention also mean substances to produce a solid solution containing the pharmaceutical agent. Examples of these auxiliaries are pentaerythritol and pentaerythritol tetraacetate, polymers such as polyethylene oxides and polypropylene oxides and their block copolymers (poloxamers), phosphatides such as lecithin, homo- and copolymers of vinylpyrrolidone, surfactants such as polyoxyethylene 40 stearate and citric and succinic acids, bile acids, sterols and others as indicated, for example, in J. L. Ford, *Pharm. Acta Helv.* 61 (1986) 69–88.

Additions of bases or acids to control the solubility of an agent are also regarded as pharmaceutical auxiliaries (see, for example, K. Thoma et al., *Pharm. Ind.* 51 (1989) 98–101).

When polymeric binders are used, they should soften or melt or be sinterable in the complete mixture of all the components in the range from 10 to 250, preferably from 30 to 180, ° C., so that the composition can be extruded. The melts are preferably solvent-free.

It is also advantageous in general to admix one or more substances which are able to act as blowing agents, for example to add citric acid or basic substances such as carbonates, specifically alkali metal carbonates. A blowing agent effect can also be achieved by adding basic compounds to acidic agents or acids to basic agents. It is also possible furthermore to add gaseous blowing agents to the molten compositions.

The process is suitable according to the invention for producing particulate pharmaceutical mixtures, cosmetic formulations, crop protection compositions, fertilizers, veterinary medical mixtures, foods for livestock, for example fish feeds, or food supplements and dietetic foods.

The pharmaceutical mixtures may be, for example, dusting powders or ointment ingredients, furthermore instant granules, sachets or bases for drinkable suspensions or syrups. Preparations in powder or granule form are of great practical importance in particular for producing pediatric medicines.

The particulate preparations can also be incorporated into all conventional drug forms, for example into uncoated or coated tablets, suppositories, transdermal drug forms, and drug forms for inhalation, such as asthma remedies in powder form.

The process according to the invention is particularly suitable for incorporating flavorings, for example matrix-encapsulated terpenes.

EXAMPLES

Example 1

A mixture of 40% by weight of ibuprofen and 60% by weight of polyvinylpyrrolidone (K30) was extruded in a twin-screw extruder (ZSK 30, Werner Pfleiderer) with an output of 10 kg/h. The individual sections in the heating zone were at 40, 70, 90, 100 and 100° C. The first section in the cooling zone was at 70° C. The cooling zone consisted of two sections in the region of which the extruder screws contained pure conveying elements, with the second section being at 60° C., and of a comminuting zone of three sections. In this region, the screws were composed of tricuspid disks. The temperature of the individual sections in the direction of conveyance was 50° C., 30° C. and 20° C. The resulting

granules had an average particle size of 0.7 mm. The granules contain the agent in the form of a molecular dispersion.

Example 2

A mixture of 60% by weight of ibuprofen and 40% by weight of maltodextrin CPUR 01612 (Cerestar) was extruded in a twin-screw extruder (ZSK 30, Werner Pfleiderer) with an output of 5 kg/h. The individual sections in the heating zone were at 60, 80, 90, 120 and 120° C. The first section in the cooling zone was at 60° C. The configuration and the design, and the temperature of the subsequent sections, were chosen as in Example 1. The resulting granules had an average particle size of 0.4 mm.

zone were at 60, 80, 90, 110 and 120° C. The first section in the cooling zone was at 90° C.

The cooling zone consisted of two sections in the region of which the extruder screws contained pure conveying elements. The second section was at 70° C. The comminuting zone consisted of three sections. In this region, the screws were composed of bicuspid disks. The temperature of the individual sections in the direction of conveyance was 60° C., 40° C. and 25° C. The resulting granules had an average particle size of 0.8 mm.

Example 4-8						
Agent 1	Agent 2	Polymer 1	Polymer 2	Auxiliary (2)	Temp. [° C.] Zone 1	Temp. [° C.] Zone 2
Paracetamol 60% by weight	Caffeine 10% by weight	Vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer Kollidon ® VA64 5% by weight	Polyethylene oxide (Lutrol E 1500 from BASF AG) 5% by weight	Isomalt 19% by weight 1% strawberry flavor	40, 70, 90, 100, 100	80, 70, 50, 30, 20
Gallopamil hydrochloride 40% by weight		Ethylcellulose Type NF 7 from Dow, USA, 50% by weight		10% by weight microcrystalline cellulose (Avicel ® from FMC, UCS)	60, 80, 90, 100, 130	100, 90, 80, 50, 30
Tramadol hydrochloride, 60% by weight		Polyvinylpyrrolidone, K value 17 (Kollidon K 17 from BASF AG) 3% by weight	35% by weight isomalt	1% by weight cross-linked polyvinylpyrrolidone (Cros-povidone from BASF AG), 0.5% by weight lecithin, 0.5% by weight sodium lauryl sulfate	66, 75, 85, 98, 111	85, 70, 50, 40, 28
Clotrimazole 60% by weight		Vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer Kollidon VA 64		0.3% by weight sodium lauryl sulfate, 0.2% by weight Aerosil ® 200 C from Degussa AG)	50, 70, 90, 100, 100	80, 60, 40, 30, 25
Acyclovir mononitrate 40% by weight		Polyacrylate (Eudragit ® 30 D, from Röhm) 3% by weight	Hydroxymethylcellulose 55% by weight	2% by weight ben-tonite A, metered into the mixing zone	80, 90, 90, 140, 150	100, 60, 40, 30, 30

Example 3

The components were fed separately through differential scales into the extruder. In this case, 50% by weight of theophylline and 40% by weight of hydroxypropylmethylcellulose (Klucel® supplied by Hercules, USA) and 10% by weight of polyethylene oxide (average molecular weight 6000, Lutrol® E 6000 supplied by BASF AG) were extruded in a twin-screw extruder (ZSK 30, Werner Pfleiderer) with an output of 8 kg/h. The individual sections in the heating

Example 9

Kollidon VA 64 was extruded in a twin-screw extruder (ZSK 30, Werner Pfleiderer) with an output of 5 kg/h. The configuration of the sections was chosen in this case so that initially only conveying took place. This was followed by melting. The individual sections in the heating zone were at 60, 80, 90, 120 and 130° C. In a downstream mixing zone whose screw elements consisted exclusively of conveying elements, the agent ketoprofen was metered in via differen-

11

tial scales at 2 kg/h through a flange with pressure equalization. The temperature in this region was kept at 130° C. The first section in the cooling zone was at 60° C. The subsequent configuration and design and the temperature were chosen as in Example 1. The resulting granules had an average particle size of 0.1 mm. DSC measurements revealed that the agent is embedded as a molecular dispersion in the cooled powder material because the agent melting peak no longer appeared.

We claim:

1. A process for the continuous production of solid, particulate preparations of bioactive substances, in which the bioactive substances are homogeneously dispersed in a matrix of thermoplastic auxiliaries, in a screw extruder having an extruder jacket, which extruder is divided into a plurality of zones, wherein the process comprises

firstly melting the matrix auxiliaries and mixing the bioactive components with the matrix auxiliaries in a heatable zone of the extruder to form a mixture, and subsequently cooling, precomminuting and finely grinding the mixture in a cooling zone of the extruder to form a powder,

wherein the screw geometry in the cooling zone is selected so that the cooling zone has a conveying zone as first zone, followed by a mixing zone and/or a kneading zone.

2. A process as claimed in claim 1, wherein the extruder jacket of the conveying zone of the cooling zone is cooled to a temperature which is 5 to 30° C. below the softening temperature of the mixture.

3. A process as claimed in claim 1, wherein the cooling zone has a conveying zone as first zone, followed in the direction of flow by first a mixing zone and then a kneading zone.

4. A process as claimed in claim 1, wherein the extruder jacket of the mixing zone and/or the kneading zone in the cooling zone is cooled to temperatures in the range from -10 to +10° C.

5. A process as claimed in claim 1, wherein a blowing agent is added in the heating zone after the components of the mixture have melted.

6. A process as claimed in claim 1, wherein a release agent is added to the mixture.

7. A process as claimed in claim 1, wherein the cooling zone is followed by a conveying zone having conveying elements to discharge the powder from the extruder, where the conveying elements project out of the screw channel by 0.5 to 1.5 times the screw diameter.

8. A process as claimed in claims 1, wherein the extruder is a corotating twin-screw extruder.

12

9. A process as claimed in claim 1, wherein the powder is discharged from the extruder through an extruder outlet into a cylindrical collecting container which container is provided with a conical discharge funnel, where the extruder outlet and the collecting container form a system which is closed to the outside.

10. A process as claimed in claim 9, wherein the conical discharge funnel feeds into a conveying screw which delivers the powder continuously to a shaping or packaging arrangement.

11. An arrangement for carrying out a process for the continuous production of solid, particulate preparations of bioactive substances, in which the bioactive substances are homogeneously dispersed in a matrix of thermoplastic auxiliaries, which arrangement consists of a mixing unit and a collecting unit, where the mixing unit and the collecting unit are connected together to form a system which is closed to the outside, and wherein the mixing unit consists of an extruder which has heatable and coolable zones and which has a discharge opening for feeding the extruder discharge into the collecting unit by means of conveying elements, and which collecting unit consists of a cylindrical container provided with a conical discharge funnel.

12. An arrangement as claimed in claim 11, wherein the conical discharge funnel feeds into a conveying screw.

13. An arrangement as claimed in claim 12, wherein the conveying screw is followed by a shaping or packaging unit.

14. An arrangement for carrying out a process for the continuous production of solid, particulate preparations of bioactive substances, in which the bioactive substances are homogeneously dispersed in a matrix of thermoplastic auxiliaries, which arrangement consists of a mixing unit and a collecting unit, where the mixing unit and the collecting unit are connected together to form a system which is closed to the outside, and wherein the mixing unit consists of an extruder which has heatable and coolable zones and which has a discharge opening for feeding the extruder discharge into the collecting unit by means of conveying elements, and which collecting unit consists of a cylindrical container provided with a conical discharge funnel, and in which the conveying elements at the extruder outlet project beyond the screw channel into the interior of the collecting zone.

15. An arrangement as claimed in claim 14, wherein the conveying elements project into the interior of the collecting zone by 0.5 to 1.5 times the screw diameter.

16. An arrangement as claimed in claim 14, wherein the conical discharge funnel feeds into a conveying screw.

17. An arrangement as claimed in claim 16, wherein the conveying screw is followed by a shaping or packaging unit.

* * * * *